



Title	Blood Concentration of Tacrolimus and Age Predict Tacrolimus-Induced Left Ventricular Dysfunction after Bone Marrow Transplantation in Adults(内容・審査結果要旨)
Author(s)	金澤, 晃子
Citation	
Issue Date	2019-09-30
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1046
Rights	
DOI	
Text Version	none

This document is downloaded at: 2023-05-05T18:26:05Z

論文内容要旨

しめい 氏名	かなざわ こうこ 金澤 晃子
学位論文題名	Blood Concentration of Tacrolimus and Age Predict Tacrolimus-Related Cardiac Injury after Bone Marrow Transplantation in Adults (骨髄幹細胞移植後 Tacrolimus 誘発性心筋障害に Tacrolimus 血中濃度と年齢が関連する)
<p>【背景】タクロリムスは移植後患者や骨髄幹細胞移植(BMT)における移植片対宿主病(GVHD)発症予防の為に免疫抑制剤としてしばしば用いられる薬剤である。これまでにタクロリムス投与に起因するとされる著明な左室壁肥厚(Tacrolimus-Induced Cardiomyopathy: TCI)および心不全発症に関する報告が少数なされている。しかしながら、成人血液疾患患者において BMT 後の TCI 発症とタクロリムス血中濃度との関係、TCI 発症の予測因子は明らかでない。</p> <p>【目的】血液疾患に対する BMT 施行後の成人患者において、タクロリムス血中濃度と TCI 発症との関連、TCI 発症の予測因子について検討する。</p> <p>【対象】2016 年 1 月～2017 年 10 月までの間に太田西の内病院で血液疾患に対し BMT を行い、GVHD 予防のためタクロリムスを使用した連続 16 症例(平均年齢 44.6 ± 13.0 歳、男性 10 例)。心疾患の既往、および未成年者は除外した。</p> <p>【方法】全症例において、心エコー検査(UCG)を BMT 前と BMT 後の安定期(約 1 ヶ月後)に施行した。またタクロリムス血中濃度指標として、経過観察期間中の平均血中濃度 C_{mean}、全累積血中濃度面積 AUC_{Total}、高濃度累積血中面積 AUC_{15} を算出した。BMT 前後の心エコー指標と、タクロリムス血中濃度指標との関連について検討した。</p> <p>【結果】平均観察期間は 47.6 ± 13.7 日で、2 例に心不全発症を認めた。BMT 前後において、左室中隔壁厚(IVST, pre to post: 8.7 ± 1.2 to 9.9 ± 1.7 mm, $P=0.001$)と後壁厚(PWT, 9.0 ± 1.1 to 10.4 ± 1.3 mm, $P<0.001$)は有意に増加し、左室内腔は有意に縮小した(46.4 ± 4.0 to 41.5 ± 7.5 mm, $P=0.006$)。また、左室駆出率は有意差を認めなかったが、BMT 後 E' は有意に減少した(8.8 ± 2.2 to 6.8 ± 1.6 cm/sec, $P=0.006$)。タクロリムス血中濃度指標において、AUC_{15} は BMT 後の左室壁厚と強い正の相関を認め(post IVST: $R=0.572$, $P=0.01$)、(post PWT: $R=0.674$, $P=0.002$)、左室拡張能 E' と負の相関を認めた($R=-0.493$, $P=0.032$)。一方、C_{mean} と AUC_{Total} は BMT 後各心エコー指標との相関関係を認めなかった。多変量解析により、患者年齢($R=0.469$, $P=0.012$)と AUC_{15} ($R=0.667$, $P=0.001$)はタクロリムス投与後における PWT 増加の独立した危険因子であった。</p> <p>【結論】BMT 後成人血液疾患患者において、タクロリムス血中濃度指標 AUC_{15} と TCI 発症に強い関係を認めた。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

令和元年 7 月 4 日

大学院医学研究科長殿

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 金澤 晃子

学位論文題名

Blood Concentration of Tacrolimus and Age Predict Tacrolimus-Induced Left Ventricular Dysfunction after Bone Marrow Transplantation in Adults (骨髄幹細胞移植後タクロリムス誘発性左室機能障害に Tacrolimus 血中濃度と年齢が関連する)

タクロリムス (TAC) は移植片対宿主病 (GVHD) 発症予防のために免疫抑制剤として用いられる。これまで TAC 投与に起因するとされる著明な左室壁肥厚及び心不全発症が報告されているが、TAC 誘発性左室機能障害発症と TAC 血中濃度との関連は明らかでない。

本研究はこの関連を明らかにするために、BMT 後 TAC を投与された血液疾患患者において TAC 血中濃度と TAC 誘発性左室機能障害発症との関連、発症予測因子について検討した。

2016 年 1 月～2017 年 10 月まで血液疾患に対し BMT を行い、GVHD 予防目的に TAC を投与された連続 16 症例 (平均年齢 44.6 ± 13.0 歳、男性 10 例) を対象とした。全症例において、TAC 導入前 (BMT 前) と TAC 導入後 (BMT 後約 1 ヶ月後の安定期) に心エコー検査を行った。TAC 血中濃度指標として、経過観察期間中の平均血中濃度 C_{mean} 、全累積血中濃度面積 AUC_{Total} 、高濃度累積血中面積 AUC_{15} を算出した。

平均観察期間は 47.6 ± 13.7 日、2 例に心不全発症を認めた。TAC 導入後、左室中隔壁厚 (IVST) と後壁厚 (PWT) は有意に増加し、左室内腔は有意に縮小した。左室駆出率は有意差を認めなかったが、 E' は有意に減少した。 AUC_{15} は TAC 投与後の左室壁厚と強い正の相関を認め、左室拡張能 E' と負の相関を認めた。また AUC_{15} は TAC 導入前後の左室壁厚増加度と正の相関を認め、収縮末期径減少度と負の相関を認めた。一方、 C_{mean} と AUC_{Total} は TAC 導入後心エコー指標と相関を認めなかった。多変量解析により、患者年齢と AUC_{15} は TAC 導入後における PWT 増加の独立した危険因子であった。

以上をまとめると、BMT 施行後の血液疾患患者において TAC 血中濃度指標 AUC_{15} と TAC 誘発性左室機能障害発症の間に強い関連を認めた。本研究は、TAC を投与する移植患者において

左室機能障害の発症を予防するためには、その血中濃度を 15ng/mL 未満に維持すること、期間中心機能とくに左室拡張能を注意深く観察することが重要であることを明らかにした。臨床的意義が深く、学位論文に値する研究内容と判断した。

論文審査委員	主査	石田隆史
	副査	木村 隆
	副査	若松大樹